

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 6 月 30 日 (30.06.2005)

PCT

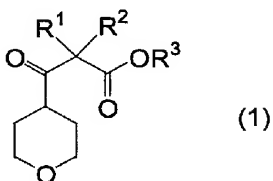
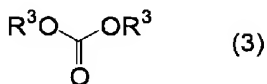
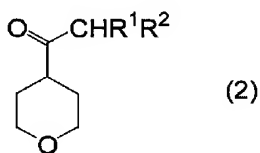
(10) 国際公開番号
WO 2005/058859 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 309/06 // C07B 61/00 (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西野 繁榮 (NISHINO, Shigeyoshi). 弘津 健二 (HIROTSU, Kenji). 島 秀好 (SHIMA, Hidetaka). 岩本 圭司 (IWAMOTO, Keiji). 原田 崇司 (HARADA, Takashi).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/018938
- (22) 国際出願日: 2004 年 12 月 17 日 (17.12.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒1050001 東京都港区虎ノ門 1 丁目 2 番 1 2 号 SVAXTSビル Tokyo (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2003-422054 2003 年 12 月 19 日 (19.12.2003) JP
特願 2003-424232 2003 年 12 月 22 日 (22.12.2003) JP
特願 2004-328356 2004 年 11 月 12 日 (12.11.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒7558633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6 Yamaguchi (JP). (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,

[続葉有]

(54) Title: PROCESSES FOR PRODUCING ALKYL 3-(4-TETRAHYDROPYRANYL)-3-OXOPROPIONATE COMPOUND AND 4-ACYLTETRAHYDROPYRAN

(54) 発明の名称: 3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物及び4-アシルテトラヒドロピランの製法



(57) Abstract: A process for producing an alkyl 3-(4-tetrahydropyranyl)-3-oxopropionate compound represented by the formula (1): (1) (wherein R¹ and R² may be the same or different and each represents a group not participating in the reaction, provided that R¹ and R² may be bonded to each other to form a ring optionally containing a heteroatom therein; and R³ represents a hydrocarbon group), characterized by reacting a 4-acyltetrahydropyran represented by the formula (2): (2) (wherein R¹ and R² have the same meanings as defined above) with a carbonic diester represented by the formula (3): (3) (wherein R³ has the same meaning as defined above, provided that the two R³'s may be bonded to each other to form a ring) in the presence of a base. Also provided is a process for producing the 4-acyltetrahydropyran.

[続葉有]

WO 2005/058859 A1



BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

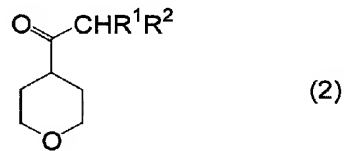
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

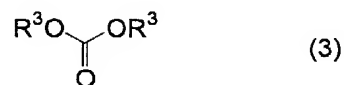
(57) 要約:

本発明は、塩基の存在下、式(2):



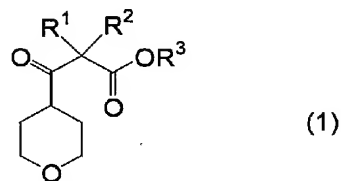
式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、反応に関与しない基を表す、なお、 R^1 及び R^2 は、結合して環を形成してもよく、環内にはヘテロ原子を含んでいてもよい、

で示される4-アシルテトラヒドロピランと式(3):



式中、 R^3 は、炭化水素基を表す、なお、二つの R^3 は互いに結合して環を形成していてもよい、

で示される炭酸ジエステルとを反応させることを特徴とする、式(1):



式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である、

で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法及び4-アシルテトラヒドロピランの製法を提供する。

明 細 書

3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物及び4-アシルテトラヒドロピランの製法

技術分野

- [0001] 本発明は、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物を製造する方法及び4-アシルテトラヒドロピランの製法に関する。3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物及び4-アシルテトラヒドロピランは、医薬・農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

背景技術

- [0002] 従来、3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物に関しては、4-テトラヒドロピラノイル酢酸メチルという名称の記載があったが、その製法や物性値等に関する情報の記載は全くなく、その当時に存在を確認出来たかどうか疑わしいものであった(例えば、非特許文献1参照)。
- [0003] また、本発明の原料化合物である4-アシルテトラヒドロピランの製法としては、例えば、2,2'-ジクロロエチルエーテルとシアノ酢酸エチルとを反応させて4-シアノテトラヒドロピラン-4-カルボン酸エチルを合成した後、これを加水分解して4-シアノテトラヒドロピラン-4-カルボン酸とし、次いで、これを高温下で加熱して4-シアノテトラヒドロピランを合成、更に、これにグリニャール試薬を反応させて、4-アセチルテトラヒドロピランを製造する方法が開示されている(例えば、非特許文献2参照)。しかしながら、この方法では、多段階の反応が必要であり、又、グリニャール試薬を用いなければならず、反応操作や後処理が繁雑となる等、工業的な製法としては不利であった。

非特許文献1: Tezisy Doki.-Sov.-Indiiskii Simp.Khim.Prir.Soedin.5th,1978,16.

非特許文献2: J.Am.Chem.Soc.,64,1672(1942)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明の課題は、即ち、温和な条件下、簡便な方法によって、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物を製造出来

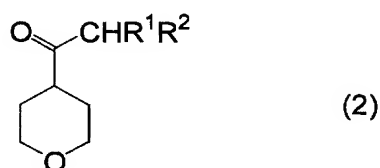
る、工業的に好適な3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法を提供するものである。

[0005] 本発明の別の課題は、上記問題点を解決し、温和な条件下、繁雑な操作を必要とすることなく、4-アシルテトラヒドロピランを高収率で製造することが出来る、工業的に好適な4-アシルテトラヒドロピランの製法を提供するものである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明の第1の発明は、塩基の存在下、式(2)：

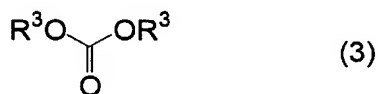
[0007]



[0008] 式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、反応に関与しない基を表す、なお、 R^1 及び R^2 は、結合して環を形成してもよく、環内にはヘテロ原子を含んでいてもよい、

で示される4-アシルテトラヒドロピランと式(3)：

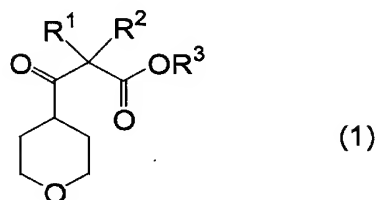
[0009]



[0010] 式中、 R^3 は、炭化水素基を表す、なお、二つの R^3 は互いに結合して環を形成していてもよい、

で示される炭酸ジエステルとを反応させることを特徴とする、式(1)：

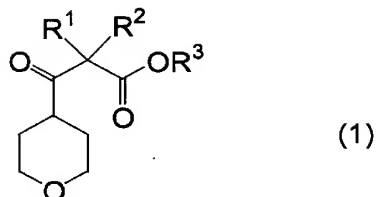
[0011]



[0012] 式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である、
で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法に関する。

[0013] 本発明は、又、式(1)：

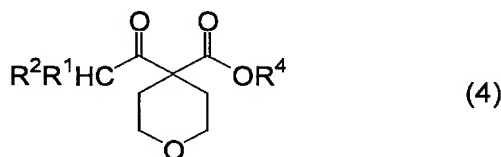
[0014]



[0015] 式中、R¹、R²及びR³は、前記と同義である、
で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物に関する。

[0016] 本発明の第2の発明は、酸の存在下、式(4)：

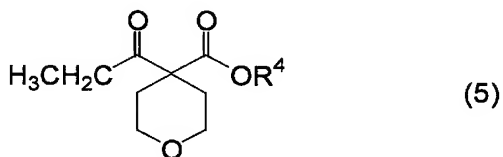
[0017]



[0018] 式中、R¹及びR²は、前記と同義であり、R⁴は、アルキル基を表す、
で示される4-アシル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロピランを脱炭酸反応させるこ
とを特徴とする、前記式(2)で示される4-アシルテトラヒドロピランの製法に関する。

[0019] 本発明の第3の発明は、前記式(1)で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソ
プロパン酸アルキル化合物に関する。

[0020] 本発明の第4の発明は、前記式(4)において、CHR¹R²がエチル基である式(5)：



R⁴は、前記と同義である、
で示される4-プロピオニル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロピランに関する。

発明の効果

[0021] 本発明により、温和な条件下、簡便な方法によって、テトラヒドロピラン環を開環させ
ることなく、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパ
ン酸アルキル化合物を製造出来る、工業的に好適な3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オ

キソプロパン酸アルキル化合物の製法を提供することが出来る。

- [0022] また、本発明により、温和な条件下、繁雑な操作を必要とすることなく、4-アシルテトラヒドロピランを高収率で製造することが出来る、工業的に好適な4-アシルテトラヒドロピランの製法を提供することが出来る。

発明を実施するための最良の形態

- [0023] 第1の発明の反応において使用する4-アシルテトラヒドロピランは、前記の式(2)で示される。その式(2)において、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なっても良く、反応に関与しない基を示すが、具体的には、例えば、水素原子；メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基等の炭素原子数1〜20の直鎖又は分岐アルキル基；ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基；フェニル基、トリル基等の炭素原子数1〜6の直鎖又は分岐アルキル基が0〜6個のフェニル基、ナフチル基、アントリル基等に置換したアリール基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素原子数1〜6の直鎖又は分岐アルコキシ基；ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基等の炭素原子数1〜6の直鎖又は分岐アルキルオキシ基にフェニル基、ナフチル基、アントリル基等が結合したアラルキルオキシ基；フェノキシ基等の炭素原子数6〜20のアリールオキシ基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基等の炭素原子数1〜12のアシル基；ホルミルオキシ基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基等の炭素原子数1〜6のアシルオキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。また、 R^1 及び R^2 は、互いに結合して環を形成していてもよく、環内にはヘテロ原子を含んでいてもよい。ヘテロ原子としては、例えば、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子が挙げられ、これらから選択される1〜3個のヘテロ原子を含むものが挙げられる。このようにして形成される環としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフラン、テトラヒドロチオピラン等が挙げられる。
- [0024] 第1の発明の反応において使用する炭酸ジエステルは、前記の式(3)で示される。その式(3)において、 R^3 は、炭化水素基であるが、例えば、メチル基、エチル基、ブ

ロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等の炭素原子数1〜12の直鎖又は分岐アルキル基；ベンジル基、フェネチル基等の炭素数7〜20のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基、アントリル基等の炭素数6〜20のアリール基が挙げられるが、好ましくはメチル基、エチル基である。なお、これらの基は、各種異性体を含む。また、二つのR³は、互いに結合して環を形成していてもよい。このような環としては、例えば、1,3-ジオキソラン、1,3-ジオキセタン等が挙げられる。

[0025] 第1の発明の反応において使用する炭酸ジエステル量は、4-アシルテトラヒドロピラン1モルに対して、好ましくは1.0〜50モル、更に好ましくは2.0〜20モルである。

[0026] 第1の発明の反応で使用する塩基としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；水素化カルシウム等のアルカリ土類金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムn-プロポキシド、ナトリウムi-プロポキシド、ナトリウムn-ブトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムn-プロポキシド、カリウムi-プロポキシド、カリウムn-ブトキシド、カリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド（なお、これらは相当するアルコール溶液として使用しても良い）；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が挙げられるが、好ましくはアルカリ金属水素化物、アルカリ金属アルコキシドが挙げられ、更に好ましくは水素化ナトリウム及び／又はナトリウムメトキシドが使用される。なお、これらの塩基は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

[0027] 前記塩基の使用量は、4-アシルテトラヒドロピラン1モルに対して、好ましくは0.1〜10モル、更に好ましくは1〜5モルである。

[0028] 第1の発明の反応は、溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されないが、例えば、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘプタン、i-ヘプタン、n-オクタン、i-オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素類；トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；フルオロベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等

のハロゲン化芳香族炭化水素類;N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類;N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類;ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド類;ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロピラン、ジオキサン、シクロプロピルメチルエーテル等のエーテル類;メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類;アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル等のニトリル類が挙げられる。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

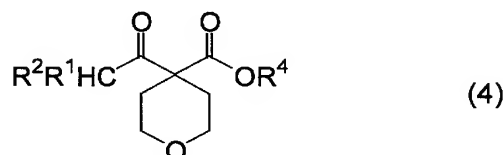
[0029] 前記溶媒の使用量は、反応溶液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、4-アシルテトラヒドロピラン1gに対して、好ましくは0-100ml、更に好ましくは0-50mlである。

[0030] 第1の発明の反応は、例えば、4-アシルテトラヒドロピラン、炭酸ジエステル及び塩基を混合して(必要ならば溶媒も混合する)、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20-150°C、更に好ましくは35-130°Cであり、反応圧力は、常圧又は減圧である。なお、反応系内に存在するアルコール類を留去させながら反応を行うのが望ましい。

[0031] 反応終了後、最終生成物である3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物は、例えば、中和、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィ等の一般的な方法によって単離・精製される。

[0032] 本発明において使用される原料化合物の式(2)で示される4-アシルテトラヒドロピランは、例えば、酸の存在下、式(4)：

[0033]



[0034] 式中、R¹及びR²は、前記と同義であり、R⁴は、アルキル基を表す、で示される4-アシル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロピランを脱炭酸反応させることを特徴とする第2の発明により製造することができる。

[0035] 第2の発明である脱炭酸反応において使用する4-アシル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロピランは、前記の式(4)で示される。その式(4)において、R¹及びR²は、

前記と同義である。又、 R^4 は、アルキル基であるが、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素原子数1〜6の直鎖又は分岐アルキル基が挙げられる。なお、これらの基は、各種異性体を含む。

[0036] 第2の発明である脱炭酸反応において使用する酸としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸類；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸類；塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類が挙げられるが、好ましくは鉱酸類、更に好ましくは塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、特に好ましくは塩酸、硫酸が使用される。なお、これらの酸は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

[0037] 前記酸の使用量は、4-アシル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロピラン1モルに対して、好ましくは0.1〜20モル、より好ましくは1〜10モルである。

[0038] 第2の発明である脱炭酸反応は溶媒の存在下で行うのが好ましい。使用される溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されず、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；テトラヒドロフラン等のエーテル類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が挙げられる。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

[0039] 前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、4-アシル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロピラン1gに対して、好ましくは1〜50ml、より好ましくは1〜10ml、更に好ましくは3〜10mlである。

[0040] 第2の発明である脱炭酸反応は、例えば、4-アシル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロピラン、酸及び溶媒を混合して、攪拌しながら反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは50〜150℃、より好ましくは70〜150℃、更に好ましくは90〜140℃であり、反応圧力は特に制限されない。

[0041] 第2の発明である脱炭酸反応によって4-アシルテトラヒドロピランが得られるが、これは、反応終了後、例えば、中和、抽出、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な製法によって単離・精製される。

[0042] 第3の発明である式(1)で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキシプロパン酸アルキル化合物は、新規化合物であり、 R^1 、 R^2 及び R^3 は前記したとおりである。このような3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキシプロパン酸アルキル化合物の具体例としては、例えば、3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキシプロパン酸メチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキシプロパン酸メチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキシプロパン酸エチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキシプロパン酸エチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキシプロパン酸 n -プロピル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキシプロパン酸 n -プロピル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキシプロパン酸イソプロピル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキシプロパン酸イソプロピル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキシプロパン酸 n -ブチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキシプロパン酸 n -ブチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキシプロパン酸イソブチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキシプロパン酸イソブチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキシプロパン酸 $tert$ -ブチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキシプロパン酸 $tert$ -ブチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2,2'-ジメチル-3-オキシプロパン酸メチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-エチル-3-オキシプロパン酸メチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-エチル-3-オキシプロパン酸エチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-エチル-3-オキシプロパン酸 n -プロピル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-エチル-3-オキシプロパン酸イソプロピル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-エチル-3-オキシプロパン酸 n -ブチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-エチル-3-オキシプロパン酸イソブチル、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-エチル-3-オキシプロパン酸 $tert$ -ブチル等が挙げられる。

[0043] 本発明の第4の発明は、前記式(4)において、 CHR^1R^2 がエチル基である式(5)で示される4-プロピオニル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロピランは新規化合物であり、式(5)において、 R^4 は前記したとおりである。このような4-プロピオニル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロピランの具体例としては、例えば、4-プロピオニル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン、4-プロピオニル-4-エトキシカルボニルテトラヒドロピラン、4-プロピオニル-4- n -プロポキシカルボニルテトラヒドロピラン、4-プロピオニル-4-イソプロポキシカルボニルテトラヒドロピラン、4-プロピオニル-4- n -ブトキシカル

ボニルテトラヒドロピラン、4-プロピオニル-4-イソブトキシカルボニルテトラヒドロピラン、4-プロピオニル-4-tert-ブトキシカルボニルテトラヒドロピラン等が挙げられる。

実施例

[0044] 次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0045] 参考例1 (4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積1000mlのガラス製フラスコに、2,2'-ジクロロエチルエーテル143g(1.0mol)、無水炭酸カリウム276g(2.0mol)、ヨウ化カリウム10g(0.06mol)及びN,N-ジメチルホルムアミド600mlを加え、攪拌させながら80℃まで昇温させた。次いで、3-オキソブタン酸メチル139g(1.2mol)をゆるやかに滴下し、同温度で8時間反応させた。反応終了後、反応液に水1000mlを加え、酢酸エチル600mlで3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し、濾液を減圧下で蒸留(125〜127℃、1.3kPa)して、薄黄色液体として、純度98%(ガスクロマトグラフィーによる面積百分率)の4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン95gを得た(単離収率:50%)。

4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった。

[0046] CI-MS(m/e); 187(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)})$; 1.95〜2.01(2H,m)、2.13〜2.18(5H,m)、3.55〜3.61(2H,m)、3.73〜3.79(5H,m)

[0047] 実施例1 (4-アセチルテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積10mlのガラス製フラスコに、参考例1と同様な方法で合成した純度99%の4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン0.38g(2.0mmol)及び9mol/l硫酸1.08ml(10mmol)を加え、攪拌しながら120℃で1.5時間反応させた。反応終了後、反応液をガスクロマトグラフィーで分析(内部標準法)したところ、4-アセチルテトラヒドロピランが0.25g生成していた(反応収率:96%)。

[0048] 実施例2 (4-アセチルテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積10mlのガラス製フラスコに、参考例1と同様な方法で合成した純度99%の4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン0.38g(2.0mmol)及び4mol/l塩酸2.52ml(10mmol)を加え、攪拌しながら120℃で4時間反応させた。反応終了後、反応液をガスクロマトグラフィーで分析(内部標準法)したところ、4-アセチルテトラヒドロピランが0.23g生成していた(反応収率:90%)。

[0049] 実施例3(4-アセチルテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積10mlのガラス製フラスコに、参考例1と同様な方法で合成した純度99%の4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン0.38g(2.0mmol)及び47%臭化水素酸1.70g(10mmol)を加え、攪拌しながら120℃で1時間反応させた。反応終了後、反応液をガスクロマトグラフィーで分析(内部標準法)したところ、4-アセチルテトラヒドロピランが0.17g生成していた(反応収率:65%)。

[0050] 実施例4(4-アセチルテトラヒドロピランの製法)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積10mlのガラス製フラスコに、参考例1と同様な方法で合成した純度95%の4-アセチル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン202g(1.0mol)及びメタノール720mlを加え、攪拌させながら35℃まで昇温させた。次いで、35重量%過酸化水素水201g(2.0mol)と8mol/l水酸化ナトリウム水溶液91ml(0.73mol)との混合液をゆるやかに滴下し、攪拌させながら40℃で5時間反応させた。反応終了後、得られた反応液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を加えて残存する過酸化水素を分解させた後、減圧下で濃縮し、濃縮液を酢酸エチル500mlで3回抽出した。有機層を減圧下で蒸留(90-92℃、2.0kPa)して、無色液体として、純度99%(ガスクロマトグラフィーによる面積百分率)の4-アセチルテトラヒドロピラン113gを得た(単離収率:85%)。

4-アセチルテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった。

[0051] CI-MS(m/e); 129(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)})$; 1.60-1.82(4H,m)、2.16(3H,s)、2.50-2.61(1H,m)、3.39-3.47(2H,m)、3.96-4.02(2H,m)

[0052] 実施例5(3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び蒸留装置を備えた内容積500mlのガラス製フラスコに、実施例4と同様な方法で合成した4-アセチルテトラヒドロピラン35.0g(273mmol)、炭酸ジメチル280.0g(3.1mol)及びナトリウムメトキシド16.3g(302mmol)を加え、副生するメタノールを留出させながら、80〜85℃で2時間反応させた。反応終了後、反応液を5〜10℃まで冷却した後、反応液にトルエン175ml、6mol/l塩酸55ml(330mmol)、水35mlの順で加えた。有機層を分離した後、水層をトルエン70mlで2回抽出した。有機層を減圧下で濃縮した後、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=1/1(容量比))で精製して、無色液体として、純度93.9%(示差屈折率による分析値)の3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキシプロパン酸メチル40.9gを得た(単離収率:76%)。

3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキシプロパン酸メチルは、以下の物性値で示される新規な化合物であった。

[0053] CI-MS(m/e);187(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)})$; 1.68〜1.82(4H,m)、2.66〜2.72(1H,m)、3.38〜3.47(2H,m)、3.51(2H,s)、3.75(3H,s)、3.97〜4.04(2H,m)

[0054] 参考例2(4-プロピオニル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピランの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積200mlのガラス製フラスコに、2,2'-ジクロロエチルエーテル13.0g(0.09mol)、無水炭酸カリウム35.9g(0.26mol)、ヨウ化カリウム1.3g(7.8mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド80mlを加え、攪拌させながら80℃まで昇温させた。次いで、3-オキシペンタン酸メチル20.0g(0.15mol)をゆるやかに滴下し、同温度で7時間反応させた。反応終了後、反応液に水200ml及び濃塩酸32.3g(0.31mol)を加えてpHを4.5に調整した。該反応液を酢酸エチル200mlで3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=3/1(容量比))で精製し、薄黄色液体として、4-プロピオニル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン10.1gを得た(単離収率:55%)。

4-プロピオニル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった。

[0055] CI-MS(m/e); 201(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)}); 1.03\text{--}1.07(3\text{H}, \text{t}), 1.95\text{--}2.19(4\text{H}, \text{m}), 2.44\text{--}2.51(2\text{H}, \text{q}), 3.48\text{--}3.80(4\text{H}, \text{m}), 3.76(3\text{H}, \text{s})$

[0056] 実施例6 (4-プロピオニルテトラヒドロピランの製法)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えた内容積10mlのガラス製フラスコに、実施例2で合成した4-プロピオニル-4-メトキシカルボニルテトラヒドロピラン 4.8g(24mmol)、水30ml及び濃硫酸9.0gを加え、攪拌させながら100℃で10時間反応させた。反応終了後、得られた反応液に50質量%水酸化ナトリウム水溶液16.5gを加えてpHを4.0に調整した。該反応液を酢酸エチル50mlで3回抽出した後、有機層を分離し、減圧下で濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=3/1(容量比))で精製し、薄黄色液体として、4-プロピオニルテトラヒドロピラン2.58gを得た(単離収率:76%)。

4-プロピオニルテトラヒドロピランの物性値は以下の通りであった。

[0057] CI-MS(m/e); 143(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)}); 1.03\text{--}1.08(3\text{H}, \text{t}), 1.68\text{--}1.76(4\text{H}, \text{m}), 2.45\text{--}2.52(2\text{H}, \text{q}), 2.53\text{--}2.62(1\text{H}, \text{m}), 3.39\text{--}3.43(2\text{H}, \text{m}), 3.96\text{--}4.02(2\text{H}, \text{m})$

[0058] 実施例7 (3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキソプロパン酸メチルの合成)

攪拌装置、温度計、滴下漏斗及び蒸留装置を備えた内容積100mlのガラス製フラスコに、実施例6と同様な方法で合成した4-プロピオニルテトラヒドロピラン 1.28g(9mmol)、炭酸ジメチル16.0g(180mmol)及びナトリウムメトキシド1.2g(22mmol)を加え、副生するメタノールを留出させながら、80-85℃で2時間反応させた。反応終了後、反応液を5-10℃まで冷却した後、反応液に酢酸エチル50ml、6mol/l塩酸 3.4g(24mmol)、水15mlの順で加えた。有機層を分離した後、水層を酢酸エチル50mlで2回抽出した。有機層を減圧下で濃縮した後、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=3/1(容量比))で精製して、無色液体として、3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキソプロパン酸メチル0.60gを得た(単離収率:33%)。

3-(4-テトラヒドロピラニル)-2-メチル-3-オキソプロパン酸メチルの物性値は以下の

物性値で示される新規な化合物であった。

[0059] CI-MS(m/e); 201(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)})$; 1.32–1.36(3H,d)、1.68–1.81(4H,m)、2.74–2.84(1H,m)、3.38–3.48(2H,m)、3.66–3.72(1H,q)、3.73(3H,s)、3.97–4.03(2H,m)

[0060] 実施例8 (3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチルの合成)

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容量100mlのガラス製容器に、炭酸ジエチル4.56g(31mmol)、ナトリウムエトキシド3.98g(58mmol)を加え、液温を85℃まで加熱した。次いで、4-アセチルテトラヒドロピラン5.0g(39mmol)をゆるやかに滴下した。更に、炭酸ジエチルを4.56g(31mmol)を加えた後、80–90℃で1時間反応させた。反応終了後、同温度で2-ブタノールを5ml加え、室温まで冷却した後、エタノール5mlを加えた(これを反応液Aと称する)。

攪拌装置、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えた内容量100mlのガラス製容器に、酢酸4.22g(70mmol)及び飽和食塩水10mlを混合した液を0–10℃に保ちながら、反応液Aをゆるやかに滴下した。次いで、室温まで昇温した後、酢酸エチル10ml及び水10mlを加えて分液した。得られた有機層を減圧下で濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1→10:2)で精製して、無色液体として3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチル1.0gを得た(単離収率:13%)。

3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸エチルは、以下の物性値で示される新規な化合物である。

CI-MS(m/e); 201(M+1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ (ppm)})$; 1.28(3H,t,J=7.1Hz)、1.68–1.83(4H,m)、2.66–2.77(1H,m)、3.39–3.47(2H,m)、3.50(2H,s)、3.97–4.04(2H,m)、4.20(2H,q,J=7.1Hz)

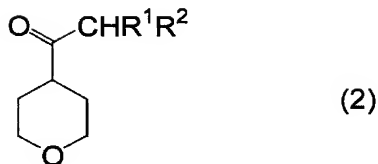
産業上の利用可能性

[0061] 本発明は、4-アシルテトラヒドロピランから3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物を製造する方法に関する。3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物は、医薬・農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

[0062] 本発明は、また、4-アシル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロピランから4-アシルテトラヒドロピランを製造する方法に関する。4-アシルテトラヒドロピランは、医薬・農薬等の原料や合成中間体として有用な化合物である。

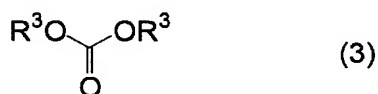
請求の範囲

[1] 塩基の存在下、式(2)：



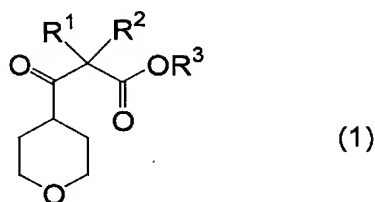
式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、反応に関与しない基を表す、なお、 R^1 及び R^2 は、結合して環を形成してもよく、環内にはヘテロ原子を含んでいてもよい、

で示される4-アシルテトラヒドロピランと式(3)：



式中、 R^3 は、炭化水素基を表す、なお、二つの R^3 は互いに結合して環を形成していてもよい、

で示される炭酸ジエステルとを反応させることを特徴とする、式(1)：



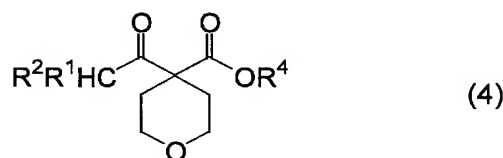
式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は、前記と同義である、

で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法。

[2] R^1 及び R^2 が、同一又は異なっても良く、水素原子；メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基；ベンジル基、フェネチル基；フェニル基、トリル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基；ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基；フェノキシ基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基；ホルミルオキシ基、アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基

;フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子からなる群より選択された少なくとも1種であり、 R^3 が、互いに同一でも異なってもよく、それぞれ、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ベンジル基、フェネチル基、フェニル基、ナフチル基及びアントリル基からなる群より選択された少なくとも1種である請求の範囲第1項記載の製法。

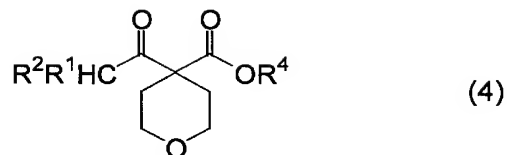
- [3] 炭酸ジエステルの使用量が、4-アシルテトラヒドロピラン1モルに対して、1.0〜50モルである請求の範囲第1項記載の製法。
- [4] 塩基が、水素化ナトリウム;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム*n*-プロポキシド、ナトリウム*i*-プロポキシド、ナトリウム*n*-ブトキシド、ナトリウム*t*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム*n*-プロポキシド、カリウム*i*-プロポキシド、カリウム*n*-ブトキシド、カリウム*t*-ブトキシド;炭酸ナトリウム、炭酸カリウム;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム;水酸化ナトリウム、水酸化カリウムからなる群より選択された少なくとも1種である請求の範囲第1項記載の製法。
- [5] 塩基の使用量が、4-アシルテトラヒドロピラン1モルに対して、0.1〜10モルである請求の範囲第1項記載の製法。
- [6] 4-アシルテトラヒドロピラン、炭酸ジエステル及び塩基を混合して、攪拌しながら、20〜150℃で反応を行うものである請求の範囲第1項記載の製法。
- [7] 式(2)で示される4-アシルテトラヒドロピランが、酸の存在下、式(4)：



式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同義であり、 R^4 は、アルキル基を表す、
で示される4-アシル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロピランを脱炭酸反応させることにより得られるものである請求の範囲第1項記載の3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物の製法。

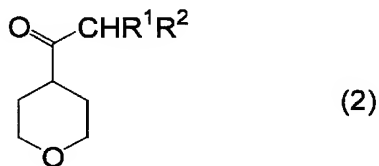
- [8] 酸が塩酸又は硫酸である請求の範囲第7項記載の製法。
- [9] 脱炭酸反応が90〜140℃の温度で行われる請求の範囲第7項記載の製法。

[10] 酸の存在下、式(4)：



式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、反応に関与しない基を表し、 R^1 及び R^2 は、結合して環を形成してもよく、環内にはヘテロ原子を含んでもよい、 R^4 は、アルキル基を表す、

で示される4-アシル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロピランを脱炭酸反応させることを特徴とする、式(2)：



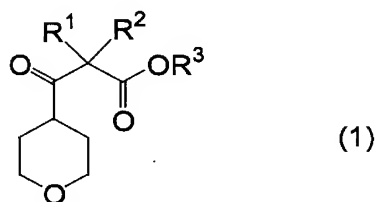
式中、 R^1 及び R^2 は、前記と同義である、

で示される4-アシルテトラヒドロピランの製法。

[11] 酸が塩酸又は硫酸である請求の範囲第10項記載の製法。

[12] 脱炭酸反応が90〜140℃の温度で行われる請求の範囲第10項記載の製法。

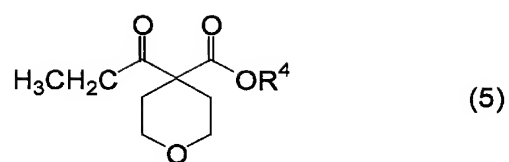
[13] 式(1)：



式中、 R^1 及び R^2 は、同一又は異なってもよく、反応に関与しない基を表し、 R^3 は、炭化水素基を表す、

で示される3-(4-テトラヒドロピラニル)-3-オキソプロパン酸アルキル化合物。

[14] 式(5)：



- R^4 は、前記と同義である、
で示される4-プロピオニル-4-アルコキシテトラヒドロピラン。
- [15] R^4 がメチル基である請求の範囲第14項記載の4-プロピオニル-4-アルコキシテトラヒドロピラン。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018938

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D309/06//C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D309/06//C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	VARTANYAN, R.S. et al., Synthesis of some novel biheterocyclic systems - derivatives of piperidine, tetrahydropyran and tetrahydro thiopyran, Tezisy Dokl. - Sov. - Indiiskii Simp.Khim.Prir.Soedin., 5th, 1978, 16 Publisher: Akad.Nauk Armyanskoi SSR, Yerevan, USSR.	1-6, 13 14, 15
Y A	JP 2001-172274 A (Ube Industries, Ltd.), 26 June, 2001 (26.06.01), Full text (Family: none)	1-13 14, 15
Y	JP 2000-044515 A (Ube Industries, Ltd.), 15 February, 2000 (15.02.00), Full text (Family: none)	1-6, 13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 April, 2005 (08.04.05)

Date of mailing of the international search report
26 April, 2005 (26.04.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018938

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-506179 A (BASF AG.), 23 May, 2000 (23.05.00), Page 107; example 3 & WO 1997/033874 A1	1-9, 13
Y	EVSTIGNEEVA, R.P. et al., Synthesis of ethyl α -methyl- β -(β -carboxyethyl)levulinate, Zhurnal Obshchei Khimii, 1961, Vol.31, pages 443 to 445	7-12
Y	HUDSON, Boyd E., Jr. et al., Synthesis of ketones of the type RCOCHR ₂ from α , α - disubstituted β -keto esters. An extension of the acetoacetic ester type of ketone synthesis, Journal of the American Chemical Society, 1941, Vol.63, pages 3163 to 3164	7-12
A	VARTANYAN, R.S. et al., Synthesis of methyl β -2(2,2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)- β - oxopropionate, Armyanskii Khimicheskii Zhurnal, 1980, Vol.33, No.2, pages 163 to 166	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018938

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

A compound of the formula (2), which is a starting compound in the production process of claim 1, was already known at the time of the filing of this application. The feature of this subject matter is considered to be not the use of the compound of the formula (2) itself as a starting material but the process itself for producing a compound represented by the formula (1). On the other hand, claims 10-12, 14, and 15 relate to a process for producing the known compound and a starting material therefor and have different technical features. Consequently, there is no matter regarded as a special technical feature common between the former and the latter. No technical relationship (continued to extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018938

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

in the meaning of Rule 13 of the Regulations under the PCT can be found.

Therefore, the subject matters of the claims do not comply with the requirement of unity of invention.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D309/06 // C07B61/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D309/06 // C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	VARTANYAN, R. S. et al., Synthesis of some novel biheterocyclic systems - derivatives of piperidine, tetrahydropyran and tetrahydrothiopyran, Tezisy Dokl. - Sov.-Indiiskii Simp. Khim. Prir. Soedin. , 5th, 1978, 16 Publisher: Akad. Nauk Armyanskoi SSR, Yerevan, USSR.	1-6, 13 14, 15
Y A	JP 2001-172274 A (宇部興産株式会社) 2001.06.26 全文 (ファミリーなし)	1-13 14, 15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.04.2005

国際調査報告の発送日

26.04.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀧野 留香

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

9048

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2000-044515 A (宇部興産株式会社) 2000.02.15全文 (ファミリーなし)	1-6、13
Y	JP 2000-506179 A (ビーエーエスエフ アクチェンゲゼルシャフト) 2000.05.23 107頁 実施例3 & WO 1997/033874 A1	1-9、13
Y	EVSTIGNEEVA, R. P. et al., Synthesis of ethyl α -methyl- β -(β -carboxyethyl)levulinate, Zhurnal Obshchei Khimii, 1961, Vol.31, p 443-445	7-12
Y	HUDSON, Boyd E., Jr. et al., Synthesis of ketones of the type RCOCHR ₂ from α , α -disubstituted β -keto esters. An extension of the acetoacetic ester type of ketone synthesis, Journal of the American Chemical Society, 1941, Vol.63, p 3163-3164	7-12
A	VARTANYAN, R. S. et al., Synthesis of methyl β -(2, 2-dimethyltetrahydropyran-4-yl)- β -oxopropionate, Armyanskii Khimicheskii Zhurnal, 1980, Vol.33, No.2, p 163-166	1

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1に記載の製造方法の発明における原料化合物である式(2)の化合物は、本出願時に既に公知であり、この発明の特徴は、原料である式(2)の化合物自体の使用ではなく式(1)に記載の化合物の製造方法自体にあると解されるところ、請求の範囲10～12, 14, 15は、当該公知の化合物の製造方法及びその原料に関するものであって、技術的特徴は異なる。したがって、前者と後者とは、特別な技術的特徴と考えられる事項はなく、PCT規則13の意味における技術的な関連を見いだすことはできない。
よって、上記請求項の発明は、単一性の要件を満たしていない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。